

**Über den Einfluß von Diadreson-N
auf die Stickstoffbilanz**

Helga Kammerer

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor Professor Dr. W. Seitz

Über den Einfluß von Diadreson-N
auf die Stickstoffbilanz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helga Kammerer

aus

Langquaid



Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 6. 1958

E i n l e i t u n g :

Diadreson-N ist ein Kombinationspräparat, in dem ein Cortisonderivat, das Prednison mit einem androgenen Steroid ohne virilisierende Wirkung, dem Methylandrostendiol gekoppelt ist. Die gleichzeitige Verabfolgung eines Glucocorticoids mit einem androgenen Steroid hat sich in bezug auf den Eiweißstoffwechsel als günstig erwiesen, da sich bekanntermaßen bei längerer Behandlung mit Cortison Störungen im Sinne eines katabolen Stoffwechsels zeigen. Ursache dafür ist die dissimilatorische oder katabole Wirkung der Glucocorticoide auf den Eiweißhaushalt, die eine Abnahme des Körpereiwisses und eine erhöhte N-Ausscheidung zur Folge hat.

Im Gegensatz dazu kommt es bei Mensch und Tier, die im Stickstoffgleichgewicht gehalten werden, unter Wirkung der Androgene zur Verminderung der N-Ausscheidung, N-Retention und Zunahme des Körpereiwisses.

Beide Hormone werden im menschlichen Körper in der Nebennierenrinde gebildet und ergänzen sich in ihrer Wirkung, so daß normalerweise eine ausgeglichene Stickstoffbilanz besteht. Nur bei Überwiegen eines dieser Hormone resultieren die oben angeführten Störungen in bezug auf den Eiweißstoffwechsel. Für die Therapie ist die Kenntnis der anabolen bzw. katabolen Wirkung dieser Hormone von äußerster Wichtigkeit. Eventuell auftretende Störungen im Stickstoffgleichgewicht können dadurch erklärt werden. Durch Kombination mit dem Antagonisten lassen sie sich beseitigen.

Stuhlfauth kam bei der Behandlung von Lebercirrhosen mit Cortison und einem androgenen Steroid zu guten Ergebnissen durch Aufhebung der Stoffwechseleffekte des Cortisons auf den Eiweißhaushalt, während sich alleinige Gabe von Cortison als nicht günstig erwies. (1)

Prednison

Vor einiger Zeit gelang es Herzog, Nobile, Talksdorf u. a. (2a), das Molekül des Cortisons und Hydrocortisons so abzuwandeln, daß eine beträchtliche Wirkungssteigerung verzeichnet werden konnte. Dieses neue Steroid entsteht durch Einwirkung von Mikroorganismen auf Cortison. Die amerikanischen Forscher gaben ihm den Namen Prednison. Es handelt sich um das Δ 1, 4- Pregnandien- 17 α 21 diol 3, 11, 20- trion. Bei Anwendung des gleichen Verfahrens bei Hydrocortison wurde die entsprechende Verbindung, das Prednisolon erhalten. (2)

Aus mehreren, kürzlich vorgelegten tierexperimentellen und klinischen Berichten ergibt sich der Schluß, daß diese Derivate bei nur geringfügigen Nebenerscheinungen therapeutisch stärker wirksam sind als ihre Muttersubstanzen, und sie somit für bestimmte Indikationsgebiete einen Fortschritt bedeuten. (3)

Erfahrungen mit langfristiger Anwendung von Metacanthrazin (=Prednison) liegen allerdings zur Zeit noch nicht vor, doch muß betont werden, daß bei mäßiger Dosierung bereits alle Nebeneffekte des Cortisons (ausgenommen Salz- und Wasserretention) beobachtet wurden. (4) Erhöhte Ausscheidung von Stickstoff im Harn, Intensivierung des ganzen Eiweißstoffwechsels bei gleichzeitiger negativer Stickstoffbilanz wurden bei Prednison in gleicher Weise wie bei Cortison beobachtet, nur treten diese Wirkungen erst bei höheren Dosen auf.

Bei sehr hohen Dosen Prednison treten gelegentlich Verwirrungszustände auf. Die Gefahr einer plötzlichen Verschlimmerung bestehender Magengeschwüre besteht in gleicher Weise wie bei den übrigen Cortisonderivaten. Bei längerer Behandlung ist es günstig, das Prednison mit anabolen Steroiden zu kombinieren. (5)

Weißbecker empfiehlt bei Behandlung der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und des Sheehan-Syndroms in Dauertherapie mit Prednison eine zusätzliche regelmäßige Gabe von Sexualhormonen bzw. Androgenen zur besseren Stickstoffassimilation. (6)

Methylandrostendiol

In neuerer Zeit verwendet man anstelle der Androgene das Methylandrostendiol, ein nicht virilisierendes Steroid mit stark anaboler Wirkung.

Aus der Leidener Universitätsklinik (7) liegen folgende Berichte vor: Eine Patientin mit Hypogenitalismus wurde 12 Tage lang mit täglich 75 mg Methylandrostendiol behandelt. Unter dem Einfluß des Präparates wurden sowohl die Stickstoff- wie auch die K, Na, P-Bilanz stark positiv. Zeichen von Maskulinisierung konnten nicht beobachtet werden. Talbot (7a) beobachtete an einer jungen Frau mit Morbus Addison bei Gabe von 50 mg Methylandrostendiol pro Tag eine Stickstoffretention von 50 mg/kg Körpergewicht. Auch Thorn (7b) stellte bei 4 Patienten eine positive N-Bilanz fest. Homburger (7c) kam zu ähnlichen Ergebnissen, auch konnte er keine virilisierenden Eigenschaften des Präparates feststellen.

Aus diesen Beobachtungen über Prednison und Methylandrostendiol ergibt sich die sinnvolle Kombination der Präparate wie sie im Diadreson-N erfolgt ist.

Eigene Versuche mit Diadreson-N

Ein 25jähriger Patient bekam 6 Tage lang Diadreson-N Tabletten (5 mg) in einer Dosierung von zuerst 10 (2 Tage lang), dann 8 Tabletten (4 Tage). Die gesamte Beobachtungsdauer erstreckte sich über 19 Tage, die Tablettenkur begann am 6. Tage.

Es wurde täglich Blut aus der Vene entnommen zur Rest-N Bestimmung, außerdem wurde der 24 Std. Harn gesammelt und die ausgeschiedene Stickstoffmenge bestimmt. Der Patient bekam normale eiweißreiche Kost, deren Stickstoffgehalt bekannt war.

Einzelheiten der Methodik:

Vor Beginn der Untersuchungen ist die Herstellung einer Eichkurve erforderlich, an welcher die Stickstoffwerte von Blut und Urin abgelesen werden können.

Herstellung der Eichkurve:

4,716 g Ammoniumsulfat werden in 1 Liter 0,2 % H_2SO_4 gelöst. 1 ccm dieser Lösung enthält 1 mg N = 100 mg %.

Davon kommen 5 ccm auf 100 ccm 0,2 % H_2SO_4 = 5 %ige Lösung, d. h. 1 ccm enthält 0,05 mg N. Jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6 ccm der 5 %igen Lösung (entspr. 10-60 mg % N) werden mit je 1 ccm 50 % H_2SO_4 versetzt und auf 35 ccm aufgefüllt. Zu 7 ccm dieser Lösung werden 3 ccm Nessler's Reagenz gegeben und nach 10 Min. wird abgelesen. (Photometer "Eppendorf" bei Wellenlänge 436 m μ).

Es wurden 5 Eichkurven aufgestellt, und die Mittelwerte für die endgültige Kurve verwendet.

Rest-N Bestimmung im Blut:

Reagenzien:

Zum Enteiweißen: n/12 H_2SO_4
 10 % Na_2WO_4

Zum Veraschen: 50 % H_2SO_4
 30 % H_2O_2

Nessler's Reagenz:

45,5 HgI_2	}	in 500 ccm H_2O lösen
34,9 KJ		
dazu 200,0 ccm 10n KOH.		

Das ganze auf 1000,0 ccm H_2O auffüllen, filtrieren und dann nicht mehr umfüllen. Es bildet sich ein Bodensatz.

Sondermischung:

300 ccm ca 80 %ige H_3PO_4 mit 100 ccm H_2SO_4 bedecken, 1 Woche stehen lassen, dann klare Flüssigkeit abnehmen. Zu je 100 ccm dieser Mischung gibt man 10 ccm 6 % CuSO_4 und 100 ccm H_2O .

Ausführung :

Das aus der Vene entnommene Blut wird sofort enteiweißt:

1 ccm Blut	}	3 Min. stehen lassen
+ 17 ccm n/12 H_2SO_4		
+ 2 ccm Na_2WO_4		5 Min. stehen lassen

Das ganze wird filtriert, das Filtrat ist klar.

5 ccm Filtrat (0,25 ccm Blut) werden mit 50 % H_2SO_4 und 2 Glasperlen verascht, bis weiße Dämpfe auftreten, dann fügt man 2 Tropfen Perhydrol hinzu und läßt abkühlen. Man füllt in Spezialveraschungskolben auf 35 ccm auf und schüttelt einige Male um.

7 ccm davon (1 ccm Filtrat = 0,05 ccm Blut) werden mit 3 ccm Nessler's Reagenz versetzt. Nach 10 Min. liest man bei Wellenlänge 436 m μ ab. Falls nach dem Veraschen das Filtrat nicht klar ist, setzt man statt 1 ccm H_2SO_4 1 ccm Sondermischung zu.

Sämtliche Versuche wurden mit Sondermischung ausgeführt, da sich bei Schwefelsäure fast immer eine leichte Trübung zeigte.

Stickstoffbestimmung im Urin

Der Urin wurde 1 : 100 verdünnt, davon 1 ccm abpipettiert und mit 1 ccm H_2SO_4 verascht. Die weitere N-Bestimmung erfolgte genau so

wie im Blut. Ablesung der Werte am Photometer "Eppendorf" bei Wellenlänge 436 m μ .

Ergebnisse

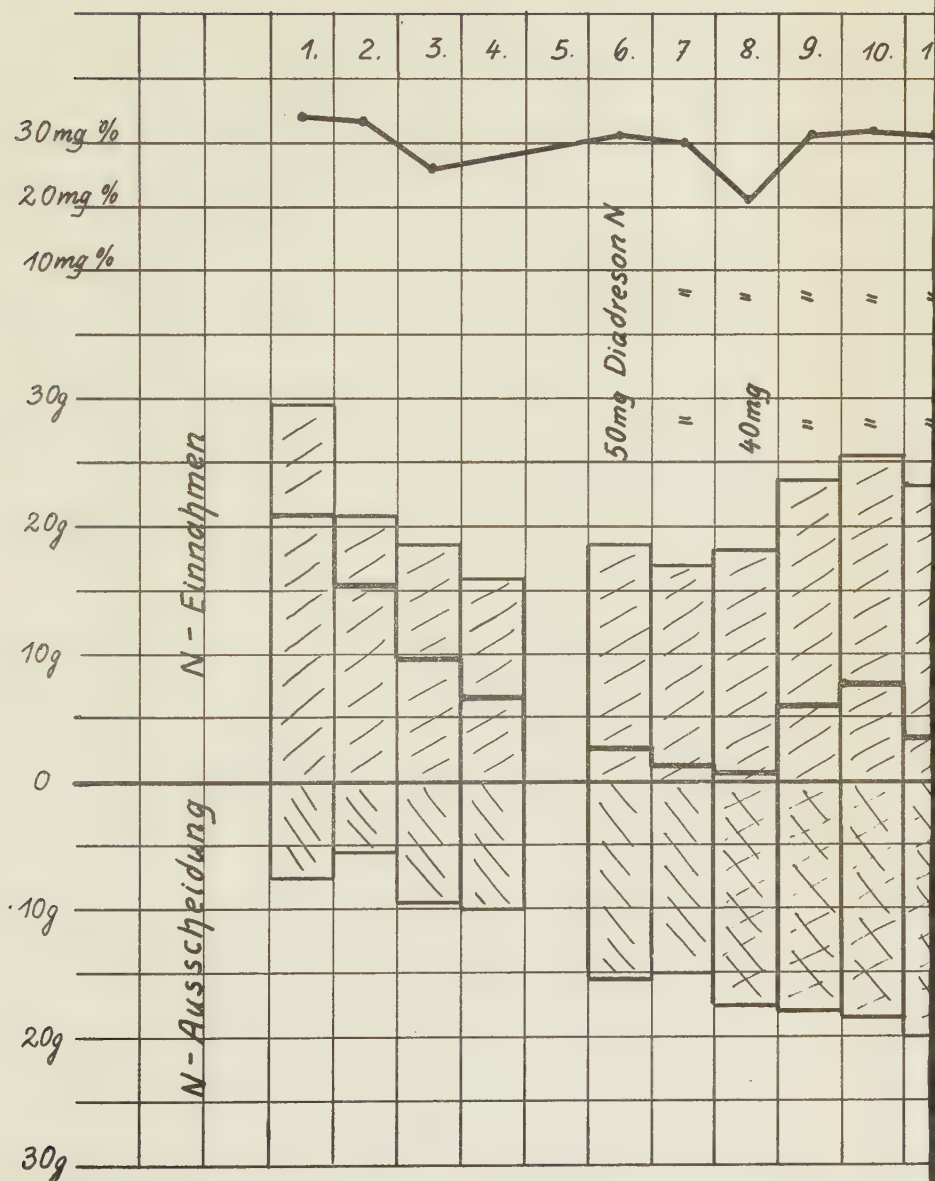
Die Ergebnisse sind an der Kurve abzulesen.

Die Versuchsreihe begann einige Tage vor der Kur und wurde nach ihr noch eine Woche lang fortgesetzt. In der Vorperiode war die Bilanz zunächst stark positiv und näherte sich allmählich der Null-Linie. Wir führen diesen Effekt auf die durch die Probekost erfolgte Umstellung der Nahrung zurück.

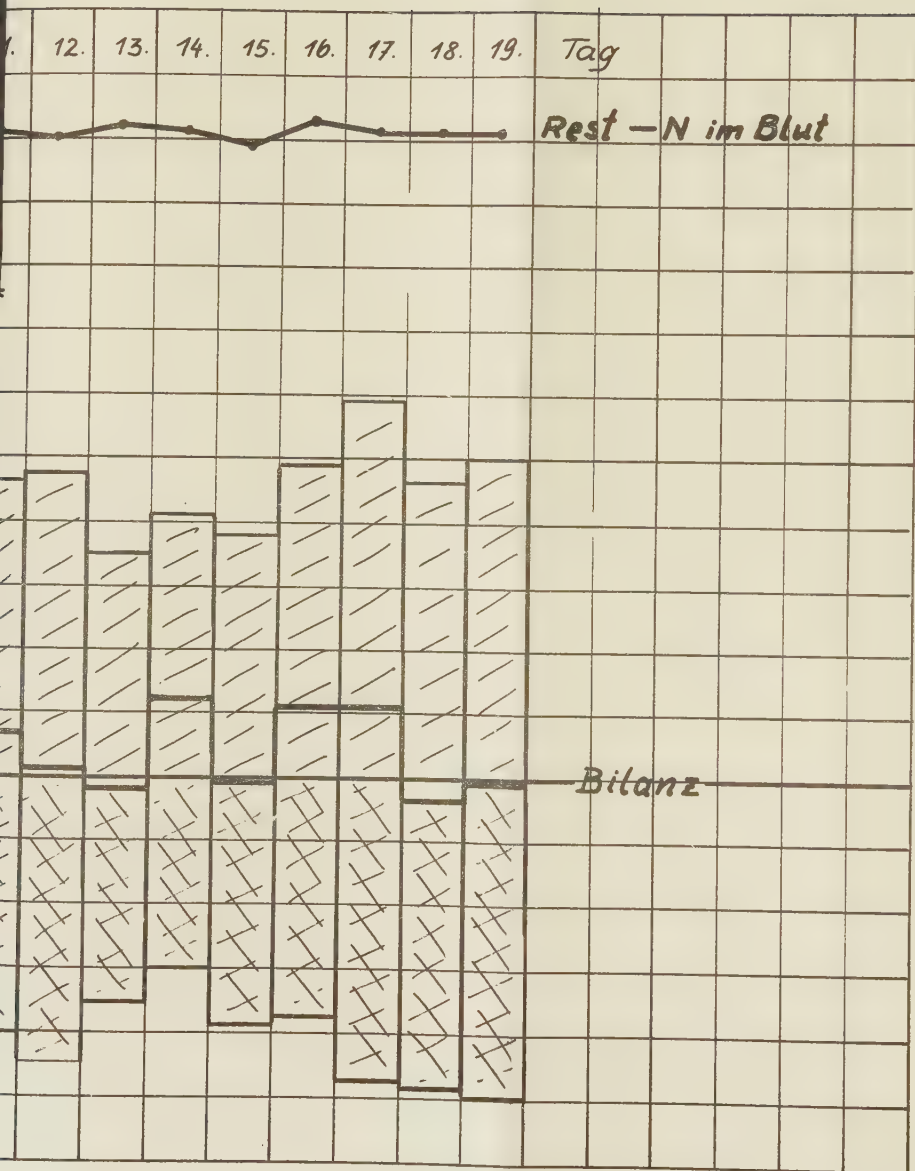
Die Stickstoffbilanz zeigte im Laufe der Diadreson-N Behandlung keine deutliche Veränderung gegenüber den übrigen Tagen. An den ersten drei Tagen war sie nahezu ausgeglichen, am 4., 5. und 6. Tage wurde sie etwas stärker positiv, was wohl auf der quantitativ höheren Nahrungsaufnahme beruht. Bemerkenswert ist, daß die Bilanz während der Diadreson-N Gaben kein einziges Mal negativ war.

Der Rest lag während der ganzen Beobachtungsdauer, unbeeinflusst durch Diadreson-N, zwischen 29 und 34 mg%.

Kurven für Rest-N und S



Stickstoffbilanz



Z u s a m m e n f a s s u n g

An einem 25jährigen Patienten wurde die Wirkung eines neuen Hormonpräparates, des Diadreson-N, auf den Stickstoffhaushalt untersucht. Bei dem Präparat handelt es sich um eine Kombination des Prednisons mit einem androgenen Steroid mit stark anaboler Wirkung, dem Methylandrostendiol. Die gesamten Untersuchungen erstreckten sich auf 19 Tage, an 6 Tagen erhielt der Patient täglich 10 bzw. 8 Tabletten (à 5 mg) Diadreson-N. Es wurden täglich sowohl der Rest-N im Blut als auch die Stickstoffausscheidung in der 24 Std. Harnmenge bestimmt. Der Stickstoffgehalt der Nahrung wurde aus Tabellen errechnet.

Die Ergebnisse der Bilanzuntersuchungen wurden in einer Kurve aufgezeichnet. Die Stickstoffbilanz zeigte während der Diadreson-N Gaben keine deutliche Veränderung gegenüber den übrigen Tagen. Der Rest-N im Blut lag an allen Tagen fast unverändert zwischen 29 und 34 mg%. Daraus wurde geschlossen, daß durch Methylandrostendiol die katabolen Wirkungen des Prednisons aufgehoben werden können.

D i s k u s s i o n :

Diadreson hat also auf Grund dieser Beobachtung keinen Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel im Sinne eines gesteigerten Abbaus, wie wir es von den übrigen Cortisonderivaten kennen. Die Kombination des Prednison, eines in hohen Dosen katabol wirkenden Cortisonderivats, mit einem nicht virilisierenden Androgen mit stark anaboler Wirkung, dem Methylandrostendiol, hat sich als vorteilhaft erwiesen. Als Antagonisten ergänzen sich die beiden Hormone sinnvoll, so daß die Stickstoffbilanz weder stark positiv noch negativ wird.

Die im beschriebenen Versuch doch sehr hohen Dosen (52 Tabletten in 6 Tagen) dürften therapeutisch in dieser Konzentration wohl kaum zur Anwendung kommen. Diese maximalen Dosen wurden nur verabreicht um festzustellen, ob sich überhaupt ein Einfluß dieses Präparates auf den Eiweißstoffwechsel geltend macht.

Früher in demselben Labor durchgeführte Bilanzuntersuchungen haben ergeben, daß die N-Bilanz bei hohen Diadresondosen ohne Zusatz von Methylandrostendiol negativ wird. (8)

Da Diadreson-N diese Eigenschaft nicht zeigt, dürfte es wohl einen therapeutischen Fortschritt gegenüber allen anderen Cortisonderivaten bedeuten und die Nebenwirkungen einer Dauertherapie auf den Stickstoff-Stoffwechsel verhindern.

Literaturverzeichnis

- (1) Sonderdruck der "Med. Klinik", 51. Jahrg. Nr. 19, 11. Mai 1956, S. 811-820. Dr. med. K. Stuhlfauth, Med. Poliklinik der Univ. München "Therapie mit ACTH, Cortison und Cortisonderivaten."
- (2) Sonderdruck aus Merck's Jahresbericht 1954/55, Dr. v. Werder, Forschungsinstitut der Merck A. G., Darmstadt. "Über den konstitutionellen Zusammenhang von Hormonen der NNR und Derivaten."
2a zitiert nach (2).
- (3) "Ärztliche Wochenschrift", 10. Jahrg. Heft 49, 9. Dez. 1955, S. 1130 und 1131. W. Tilling, Universitätsklinik Mainz. "Klinische Erfahrungen mit Prednison."
- (4) Disease of the Chest 1955, Bd. 47, S. 515. A. L. Barack, H. A. Bickerman und G. J. Beck. "Klin. und physiol. Untersuchungen über die Anwendung von Metacoranthracin bei Erkrankungen der Atemwege."
- (5) Med. Literatur Merck 120
M. Pestel (Paris), La Presse medical, Bd. 63, Nr. 58, S. 1179.
"Zwei neue synthetische Steroide: Prednison und Prednisolon."
- (6) Med. Literatur Merck 78
L. Weißbecker, Freiburg/Brsg. "Regulationsstörungen des Hypophysen-nebennierensystems und ihre Behandlung." Vortrag auf der 7. Deutschen Therapiewoche 1955 in Karlsruhe.
- (7) The Journal of Clinical Endocrinologie and Metabolism, Vol. XII, No 8, August 1952, p. p. 1077 - 1082.
A. Querido, M. D., A. Kassenaar, Ph. D., M. A. M., Schuurs and H. C. Seldenrath from the Medical Clinic, Leiden, Holland.
7a, b, c zitiert nach 7.
- (8) Unveröffentlichte Arbeit.

Zum Schluß meiner Ausführungen möchte ich Herrn Professor Dr. med. W. S e i t z für die mir an der Medizinischen Poliklinik gebotene Arbeitsmöglichkeit und Herrn Oberarzt Dr. med. A. S t u h l f a u t h für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Frau Dr. med. A. E n g l h a r d t danke ich für ihre Hilfe und Ratschläge.

Lebenslauf

Als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Heinrich Kammerer und der Frau Roma, geb. Kögl, wurde ich am 22.7.1933 in Langquaid (Ndb.) geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule in Langquaid besuchte ich ab 1944 8 Jahre das Realgymnasium der Engl. Fräulein in Regensburg. Im Juni 1952 legte ich die Reifeprüfung ab.

Im November 1952 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich im April 1955 in Würzburg das Physikum.

Die folgenden 6 klinischen Semester war ich an der Universität München immatrikuliert.

Im Frühjahr 1958 unterzog ich mich dem medizinischen Staatsexamen.

Helga Kammerer

